

/ Thomson

N - 2006-090020 [09]
P - WO2005JP11262 20050620; JP20060528517 20050620; [Based on WO2006001251
A 00000000]

N - RA06AL-K RA06AL-M RA00DE-K RA00DE-M RA2AX1-K RA2AX1-M

PY - KOWA

C - B03 D21

CR - [1] 167146 CL USE; 90946 CL USE; 153729 CL USE; 0313-68101 CL USE

S - AT BE BG BW CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IS IT KE
LS LT LU MC MW MZ NA NL OA PL PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

N - 200609; 200829

C - A61K31/40; A61K47/14

N - KANEBAKO M; NAKAI T

NKA- 2006-032471

2 - [01] F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F421 G010 G013 G019
G100 H1 H181 H2 H201 H4 H401 H421 H6 H601 H641 H8 J0 J011 J3 J311 J5
J521 L9 L942 M1 M113 M119 M123 M136 M210 M213 M232 M240 M281 M312 M321
M332 M342 M373 M391 M413 M431 M510 M522 M533 M540 M782 M904 M905 N103
P446 P616 P625 P814 P930 P943 Q252 Q254; RA06AL-K RA06AL-M

- [02] A220 A960 C710 F011 F012 F013 F014 F015 F421 G010 G013 G019 G100
H1 H181 H2 H201 H4 H402 H482 H6 H601 H641 H8 J0 J012 J1 J171 J3 J311
M1 M113 M119 M123 M136 M210 M213 M232 M240 M281 M315 M321 M332 M344
M381 M391 M411 M431 M510 M521 M533 M540 M630 M782 M904 M905 N103 P446
P616 P625 P814 P930 P943 Q252 Q254; RA00DE-K RA00DE-M

- [03] J0 J012 J2 J272 M210 M213 M232 M272 M282 M315 M321 M332 M342 M382
M391 M416 M431 M620 M782 M904 M905 N103 P446 P616 P625 P814 P930 P943
Q252 Q254; RA2AX1-K RA2AX1-M

- [04] J0 J011 J012 J2 J271 J272 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220
M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M262 M272 M281 M282 M311
M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M331 M332 M333 M340 M342 M382 M391
M416 M431 M620 M782 M904 M905 N103 P446 P616 P625 P814 P930 P943 Q252
Q254; 0313-68101-K 0313-68101-M

6 - [05] M905 P446 P625 P814 P930 P943 Q252 Q254 R021 R111 R210 R263

C - B07-A02B B07-D02 B10-G02 B12-M02F B12-M12B B14-F06 B14-J01A4 B14-N17
D08-B03C D08-B09A

A - (KOWA) KOWA CO LTD

N - WO2006001251 A1 20060105 DW200609
JP2006528517T2 T2 20080417 DW200829

R - JP20040185848 20040624

IC - A61K-031/40; A61K-047/14; A61P-017/00; A61P-017/06; A61P-017/10;
A61P-017/16; A61P-025/00; A61P-025/28; A61P-003/00; A61P-003/06;
A61P-043/00

B - NOVELTY :

An external preparation contains atorvastatin or its salt and
monohydric alcohol fatty acid ester as active ingredients.

- DETAILED DESCRIPTION :

An INDEPENDENT CLAIM is also included for method for improving
percutaneous absorption of atorvastatin or its salt, which involves
adding monohydric alcohol fatty acid ester to atorvastatin or its salt.

- ACTIVITY :

Antilipemic; Neuroprotective; Nootropic; Dermatological;
Endocrine-Gen.; Antiseborrheic; Antipsoriatic. No biological data

given.

- MECHANISM OF ACTION :

HMG-CoA-Reductase-Inhibitor. No biological data given.

- USE :

The composition is useful as poultice, gel and cream for improving percutaneous absorption of atorvastatin or its salt, used as therapeutic agent for hyperlipidemia, Alzheimer's disease, aging, acne, psoriasis and dandruff.

- ADVANTAGE :

The external preparation has excellent percutaneous absorbability.

- ORGANIC CHEMISTRY :

Preferred Component: The monohydric alcohol fatty acid ester is ester of 14-18C aliphatic monocarboxylic acid and lower alcohol or diester of 6-10C aliphatic dicarboxylic acid and lower alcohol, preferably diisopropyl sebacic acid.

- EXAMPLE :

Atorvastatin calcium (in mass parts) (0.1) and polyethylene glycol 400 (5) were blended uniformly and mixed with ethanol (30) and diisopropyl sebacic acid (2). Then, purified water (16) and hydroxy propyl methylcellulose were added. The obtained mixture was cooled and mixed with phosphoric acid (0.24) and aqueous potassium hydroxide solution (0.12) to obtain liquid preparation with excellent percutaneous absorbability.

DN - AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK
DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP
KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM
PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US
UZ VC VN YU ZA ZM ZW

ICAI- A61K31/40; A61K47/14; A61P17/00; A61P17/06; A61P17/10; A61P17/16;
A61P25/28; A61P3/06; A61P43/00

ICCI- A61K31/40; A61K47/14; A61P17/00; A61P25/00; A61P3/00; A61P43/00

INW - KANEBAKO M; NAKAI T

IW - EXTERNAL PREPARATION POULTICE GEL CREAM IMPROVE PERCUTANEOUS ABSORB
SALT CONTAIN ALCOHOL FATTY ACID ESTER ACTIVE INGREDIENT

IWW - EXTERNAL PREPARATION POULTICE GEL CREAM IMPROVE PERCUTANEOUS ABSORB
SALT CONTAIN ALCOHOL FATTY ACID ESTER ACTIVE INGREDIENT

NC - 109

NPN - 2

OPD - 2004-06-24

PAW - (KOWA) KOWA CO LTD

PD - 2006-01-05

TI - External preparation such as poultice, gel and cream for improving percutaneous absorption of atorvastatin or its salt, contains atorvastatin or its salt and monohydric alcohol fatty acid ester as active ingredients

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 1 月 5 日 (05.01.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/001251 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/40, 47/14 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/011262
- (22) 国際出願日: 2005 年 6 月 20 日 (20.06.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-185848 2004 年 6 月 24 日 (24.06.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井 達也 (NAKAI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒4170845 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 青雲寮 2 2 4 号 Shizuoka (JP). 金箱 眞 (KANEBAKO, Makoto) [JP/JP]; 〒4110943 静岡県駿東郡長泉町下土狩 5 9 5 - 7 - 5 0 5 Shizuoka (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ATORVASTATIN COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: アトルバスタチン外用剤組成物

(57) Abstract: It is intended to provide a composition for external use, which contains atorvastatin or its salt, showing an excellent transdermal absorbability. A composition for external use characterized by containing atorvastatin or its salt and a monohydric alcohol fatty acid ester.

(57) 要約: 経皮吸収性に優れたアトルバスタチン又はその塩を含有する外用剤組成物の提供。 アトルバスタチン又はその塩及び一価アルコール脂肪酸エステルを含有することを特徴とする外用剤組成物。



WO 2006/001251 A1

明 細 書

アトルバスタチン外用剤組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、経皮吸収性に優れたアトルバスタチン又はその塩を有効成分とする外用剤組成物に関する。

背景技術

- [0002] アトルバスタチンは、優れたHMG-CoA還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療薬(特許文献1)及びアルツハイマー病治療薬(特許文献2)として有用であることが知られ、既に錠剤等の経口投与用製剤として用いられており、更なる開発が進められている。

また、アトルバスタチン等のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤は上記疾患以外に、にきび、乾癬、ふけ(特許文献3)、皮膚の老化防止(特許文献4)等の局所用薬剤として有用であることが報告され、外用剤として開発することが求められている。

- [0003] 外用剤を開発する場合には、皮膚が内部からの水分蒸散の抑制及び外部からの異物の侵入を防御するバリア機能を有するため、皮膚から薬物を吸収させることは困難であって、使用する薬物の経皮吸収性を向上させることが必要である。しかしながら、アトルバスタチンを有効成分とする経皮吸収の優れた外用剤組成物は未だ得られていない。

特許文献1:特開昭62-289577号公報

特許文献2:特表2002-501887号公報

特許文献3:特表平10-505838号公報

特許文献4:特開平8-291047号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明の目的は、アトルバスタチン又はその塩を有効成分として含有する経皮吸収性に優れた外用剤組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、アトルバスタチン又はその塩を有効成分として含有する外用剤組成物中にセバシン酸ジイソプロピル等の一価アルコール脂肪酸エステルを配合すると、アトルバスタチン又はその塩の経皮吸収性が向上することを見出し、本発明を完成した。

[0006] すなわち、本発明は、アトルバスタチン又はその塩及び一価アルコール脂肪酸エステルを含むことを特徴とする外用剤組成物を提供するものである。

また、本発明は、アトルバスタチン又はその塩に一価アルコール脂肪酸エステルを添加することを特徴とするアトルバスタチン又はその塩の経皮吸収性の向上方法を提供することである。

発明の効果

[0007] アトルバスタチン又はその塩の経皮吸収性に優れた外用剤組成物が得られる。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 本発明で使用するアトルバスタチン((3R, 5R) - 7 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - イソプロピル - 3 - フェニル - 4 - フェニルカルバモイル - 1H - ピロル - 1 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシヘプタン酸)の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

アトルバスタチン又はその塩としては、アトルバスタチンのアルカリ土類金属塩が好ましく、特にアトルバスタチンカルシウムが好ましい。

[0009] アトルバスタチン又はその塩は、例えば特開昭62-289577号公報に記載された方法で製造することができる。

[0010] 外用剤組成物中のアトルバスタチン又はその塩の含有量は、組成物全量中に0.001~20質量%であるのが好ましく、更に0.01~10質量%、特に0.1~5質量%であるのが好ましい。

[0011] 本発明の外用剤組成物で使用する一価アルコール脂肪酸エステルとしては、モノ又はポリカルボン酸と脂肪族一価アルコールとのエステルが挙げられる。例えば、炭素数2~20のモノカルボン酸と低級(炭素数1~5)一価アルコールとのエステル等が挙げられる。ここで、炭素数2~20のモノカルボン酸としては、例えば酢酸、乳酸、ブ

ロピオン酸、オクタン酸、イソオクタン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸等の脂肪酸が挙げられる。低級(炭素数1~5)一価アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられる。炭素数2~12のポリカルボン酸としては、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸等の脂肪族ジカルボン酸;クエン酸、コハク酸、酒石酸等が挙げられる。

- [0012] 本発明で使用する一価アルコール脂肪酸エステルとしては、炭素数2~18の脂肪酸と低級一価アルコールとのエステル(より好ましくは、炭素数14~18の脂肪酸と低級一価アルコールとのエステル)、炭素数6~10の脂肪族ジカルボン酸と低級一価アルコールとのジエステル等が好ましく、炭素数6~10の脂肪族ジカルボン酸と低級一価アルコールとのジエステルがより好ましい。また、具体的なエステルとしては、ミリスチン酸イソプロピル、酢酸エチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、クエン酸トリエチル等が好ましく、特にミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピルが好ましく、セバシン酸ジイソプロピルが最も好ましい。
- [0013] 外用剤組成物中の一価アルコール脂肪酸エステルの含有量は、組成物全量中に0.01~15質量%であるのが好ましく、更に0.01~10質量%、特に0.1~5質量%であるのが好ましい。
- [0014] 本発明の外用剤組成物のpHは、7~10であるのが好ましく、更に7~9、特に7~8.5であるのが好ましい。pHは、外用剤組成物1質量部と水9質量部を混合し、十分に振り混ぜた後、25℃においてpHメータで測定する。
- [0015] 本発明の外用剤組成物には、本発明の効果を妨げない限り、医薬品の添加物として許容される各種任意成分を、所望により適宜その必要量を添加することが可能であり、例えば溶媒、水溶性高分子、粘着剤、粘着付与剤、界面活性剤、安定化剤、pH調整剤、架橋剤、可塑剤、賦形剤、基剤等が挙げられる。
- [0016] 溶媒としては、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール、オレイルアルコール等の一価のアルコール、濃グリセリン、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、2-エチル-1,3-ヘキサジオール、ポリプロピレングリコール2000等の多価のアルコール及び水が挙げられる。溶媒としては、エタノール

、水、イソプロパノール、ポリエチレングリコール等が好ましい。溶媒を使用する場合は、外用剤組成物全量中に1～99質量%であるのが好ましく、更に2～75質量%、特に4～50質量%であるのが好ましい。

[0017] 水溶性高分子としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等の合成高分子等が挙げられる。水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール等が好ましい。水溶性高分子を使用する場合は、外用剤組成物全量中に0.1～20質量%であるのが好ましく、更に0.5～15質量%、特に1～13質量%であるのが好ましい。

[0018] 粘着剤としては、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸又はその塩、カルボキシメチルセルロース又はその塩、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、イソプレングム、スチレン・ブタジエン・スチレン共重合体、アクリル系ポリマー（例えば、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、エチルアクリレート、エチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種からなる共重合体）、ジメチルポリシロキサン等が挙げられる。粘着剤としては、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸又はその塩、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体等が好ましい。粘着剤を使用する場合は、外用剤組成物全量中に0.05～30質量%であるのが好ましく、更に0.1～30質量%、特に0.3～25質量%であるのが好ましい。

[0019] 粘着付与剤としては、ポリテルペン樹脂系、石油樹脂系、ロジン系、ロジンエステル系、油溶性フェノール樹脂系等の粘着付与剤を挙げることができる。

[0020] 界面活性剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤が好ましい。界面活性剤を使用する場合は、外用剤組成物全

量中に0.01～10質量%であるのが好ましく、更に0.05～8質量%、特に0.1～7質量%であるのが好ましい。

- [0021] 安定化剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性物質、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石鹼、ブチルヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、レシチン、EDTA(エデト酸)等のキレート剤が挙げられる。
- [0022] pH調整剤としては、リン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、フタル酸及びそれらのアルカリ金属等の塩、グリシン、水酸化ナトリウム等が挙げられる。更にブリットン-ロビンソン緩衝液(Britton-Robinson Buffer)、クラーク-ループズ緩衝液(Clark-Lubs Buffer)、コルトフ緩衝液(Kolthoff Buffer)等のpH緩衝液を用いてもよい。
- [0023] 架橋剤としては、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化アルミニウム、カリウムシヨウバン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウム、リン酸アルミニウム、クエン酸カルシウム、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、含水ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、乳酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト等が挙げられる。
- [0024] 可塑剤としては、流動パラフィン、スクワラン、オリーブ油、ツバキ油等を挙げることができる。
- [0025] 賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、白糖等の糖類、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール類、馬鈴薯、トウモロコシ等のデンプン等が挙げられる。
- [0026] 基剤としては、アルギン酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、アラビアガム、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デンプン、カオリン、酸化チタン等が挙げられる。基剤としては、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が好ましい。
- [0027] 本発明の外用剤組成物の形態は、特に限定されないが、例えば液剤、ゲル剤、クリ

ーム剤、ローション剤、スプレー剤、軟膏剤、パップ剤、プラスター剤等が挙げられる。
。

実施例

[0028] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例によって限定されるものではない。

[0029] 実施例1 液剤

(i) アトルバスタチンカルシウム0.1質量部を5質量部のポリエチレングリコール400に溶解させた後、エタノール30質量部、セバシン酸ジイソプロピル(ニッコールDIP・日本サーファクタント工業製)2質量部を加え攪拌した。

(ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906 1.3質量部に熱精製水16質量部を添加し、冷却した後(i)に加え、次いでリン酸0.24質量部、2mol/L水酸化カリウム水溶液0.12質量部及びBritton-Robinson緩衝液(pH 7)を加え全量を100質量部とし、液剤を得た。

[0030] 比較例1

セバシン酸ジイソプロピルを配合しないほかは、実施例1と同様に製造した。

比較例2

セバシン酸ジイソプロピルの代わりにオレイン酸(EXTRA OS-85・日本油脂製)を配合したほかは、実施例1と同様に製造した。

比較例3

セバシン酸ジイソプロピルのかわりにアスパラギン酸(L-アスパラギン酸・関東化学製)を配合したほかは、実施例1と同様に製造した。

比較例4

セバシン酸ジイソプロピルのかわりにクロタミトン(クロタミトン・金剛化学製)を配合したほかは、実施例1と同様に製造した。

[0031] pH及び皮膚透過性の測定

pH測定: 液剤1gに水9gを加えてよく振り混ぜた後、25℃でpHメーター(堀場製作所:F-24)で測定した。

皮膚透過性: 調製した外用剤組成物をドナー溶液とし、Britton-Robinson緩衝液

(pH 7)をレセプター溶液とした。透過膜はWistar系ラット(雄性、8週齢)の腹部摘出皮膚(以下、「ヒフ」と記載する)を用いた。縦型拡散セル(Franzセル)の透過部に皮膚表面をドナー側にして置き、ドナー溶液1mL及びレセプター溶液30mLを満たした。縦型拡散セルを一定温度(32℃)に保ち、透過実験を行った。水分の蒸発を防ぐためにドナーセル及びサンプリング口をフィルム(PARAHILM、American National Can)で覆った。2時間毎にサンプリング口からレセプター溶液を0.5mLを採取し、新しいレセプター溶液を0.5mL補充した。

採取したレセプター溶液にtert-ブチルメチルエーテルを加えてアトルバスタチンを抽出後、HPLC法(内標準物質: (E)-3(R), 5(S)-Dihydroxy-7-(2'-isopropyl)-4'-(4"-fluoropheyl)quinolin-3'-yl)hepto-6-enoic acid、測定波長:245nm、カラム:Develosil ODS-HG-5、カラム温度:40℃及び移動相:0.2mol/L酢酸/アセトニトリル/メタノール=60/30/10)でアトルバスタチンカルシウムを定量した。

定量結果から、以下の式に従って算出した透過係数により評価した。

透過係数(cm/h) = 定常状態におけるフラックス($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$)/ドナー薬物濃度($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)

なお、各ドナー中の薬物濃度が同じ場合、フラックスが大きいほど透過係数が大きく、薬物の皮膚透過性が高い。

[0032] 測定結果を表1に示す。

[0033] [表1]

成 分 名 (g)	実施例	比 較 例			
	1	1	2	3	4
アトルバスタチンカルシウム	0. 1	0. 1	0. 1	0. 1	0. 1
セバシン酸ジイソプロピル	2	—	—	—	—
オレイン酸	—	—	2	—	—
アスパラギン酸	—	—	—	2	—
クロタミトン	—	—	—	—	2
ヒト [®] ロキシア [®] ロ [®] ルメチルセルロース 2906	1. 3	1. 3	1. 3	1. 3	1. 3
ホ [®] リエチレン [®] リコール 400	5	5	5	5	5
エタノール	3 0	3 0	3 0	3 0	3 0
精製水	1 6	1 6	1 6	1 6	1 6
リン酸	0. 2 4	0. 2 4	0. 3 6	0. 1 2	0. 3 6
2mol/L 水酸化カリウム水溶液	0. 1 2	0. 1 2	1. 5 6	3. 0 0	0. 2 4
Britton-Robinson 緩衝液 (pH7)	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100	全量 100
p H (調製直後)	7. 0	7. 0	7. 1	7. 0	7. 0
透過係数 (10 ⁻⁴ cm/h)	2 1. 5	0. 9	5. 8	4. 0	0. 7

[0034] エステルを配合した外用剤組成物(実施例1)ではアトルバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、脂肪酸エステルを配合しなかった外用剤組成物(比較例1)やオレイン酸(比較例2)、アスパラギン酸(比較例3)又はクロタミトン(比較例4)の吸収促進剤を配合した外用剤組成物では皮膚透過性は低かった。

[0035] 実施例2 パップ剤

(i) アトルバスタチンカルシウム0.1質量部及びセバシン酸ジイソプロピル(ニッコールDIP・日本サーファクタント工業製)2質量部を10質量部のポリエチレングリコール400に溶解させた後、濃グリセリン15質量部、ポリソルベート80 0.1質量部、カルメロースナトリウム4質量部、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム0.75質量部、ポリアクリル酸ナトリウム(ビスコメートF480SS・昭和電工製)2質量部及びポリアクリル酸部分中和物(ビスコメートNP-700・昭和電工製)2質量部を加え、均一に攪拌し、油相とした。

(ii) エデト酸ナトリウム0.1質量部及び酒石酸0.25質量部を精製水35質量部に溶解させた後、カオリン3.5質量部及びD-ソルビトール液(70%)25質量部を加え、均一に攪拌し、水相とした。

(iii) 油相に水相を加え、精製水を加え、全量を100質量部とした後、練合機(小平製作所製)を用いて、10分間練合(公転:40r/min、自転:80r/min)して膏体を製造した。

(iv) 膏体を不織布とライナーの間に、展延機(池田機械産業製)を用い、厚さ1mmとなるように展延し、パップ剤を製造した。

[0036] 比較例5

セバシン酸ジイソプロピルを配合しないほかは、実施例2と同様に製造した。

[0037] pH測定:パップ剤(3.5cm×2.0cm)を鋏みで短冊状に細かく裁断し、精製水20mLを加え、30分間振とうした後、25℃でpHメーター(堀場製作所:F-24)で測定した。

皮膚透過性:実施例2及び比較例5で製造した外用剤組成物をドナー側に貼付し

たほかは、前期の皮膚透過性と同様に測定し、HPLC法でアトルバスタチンカルシウムを定量し、透過係数を求めた。

[0038] 表2に測定結果を示す。

[0039] [表2]

成分名 (g)	実施例 2	比較例 5
アトルバスタチンカルシウム	0.1	0.1
セバシン酸ジオプロピル	2	—
ポリエチレングリコール 400	10	10
濃グリセリン	15	15
D-ソルビトール液	25	25
カオリン	3.5	3.5
カルメロースナトリウム	4	4
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.75	0.75
エデト酸ナトリウム	0.1	0.1
ポリアクリル酸ナトリウム	2	2
ポリアクリル酸部分中和物	2	2
酒石酸	0.25	0.25
ポリソルベート 80	0.1	0.1
精製水	全量 100	全量 100
pH (調製直後)	6.9	7.0
透過係数 (10^{-4} cm/h)	0.86	0.0

[0040] セバシン酸ジイソプロピルを配合した外用剤組成物(実施例2)ではアトルバスタチンカルシウムの皮膚透過性が高かったが、セバシン酸ジイソプロピルを配合しなかった外用剤組成物(比較例5)では皮膚透過性が認められなかった。

[0041] 実施例3 ゲル剤

アトルバスタチンカルシウム 0.5質量部、セバシン酸ジエチル 2質量部をポリエチレングリコール400 10質量部に溶解し油相とした。別にカルボキシビニルポリマー(ウルトレツツ10:BF・GOODRICH社製)0.5質量部をBritton-Robinson緩衝液(pH7)40質量部に膨潤させ水相とした。油相に水相を添加し、Britton-Robinson緩衝液(pH7)で全量100質量部としてゲル剤を製造した。

[0042] 実施例4 クリーム剤

アトルバスタチンカルシウム0.5質量部、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E. O.)0.5質量部、アジピン酸ジイソプロピル2質量部をポリエチレングリコール400 10質量部に溶解し油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー(ウルトレツツ10:BF・GOODRICH社製)0.5質量部をBritton-Robinson緩衝液(pH7)25質量部に膨潤させ水相とした。油相に水相を添加し、Britton-Robinson緩衝液(pH7)で全100重量部としてクリーム剤を製造した。

[0043] 実施例5 プラスター剤

(i) スチレンーイソプレンースチレン共重合体 20質量部(クインタック3570C・日本ゼオン製)、脂環族飽和炭化水素樹脂(アルコンP-100・荒川化学工業製) 35質量部に流動パラフィン 37.5質量部を加え150℃に加熱、溶解させた。

(ii) アトルバスタチン 0.5質量部と、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(ニッコールBL-9EX・日本サーファクタント製)5質量部、ミリスチン酸イソプロピル 2質量部を40℃に加熱、溶解させた。

(iii) (ii)を(i)に加え、全体が均一になるまでガラス棒で攪拌した後、展延機にて展延、冷却し、プラスター剤を得た。

[0044] ゲル剤(実施例3)、クリーム剤(実施例4)、プラスター剤(実施例5)のいずれの剤型の外用剤組成物も経皮吸収性に優れていた。

請求の範囲

- [1] アトルバスタチン又はその塩及び一価アルコール脂肪酸エステルを含むことを特徴とする外用剤組成物。
- [2] 一価アルコール脂肪酸エステルが、炭素数14～18の脂肪族モノカルボン酸と低級アルコールとのエステル又は炭素数6～10の脂肪族ジカルボン酸と低級アルコールとのジエステルである請求項1記載の外用剤組成物。
- [3] 一価アルコール脂肪酸エステルが、炭素数6～10の脂肪族ジカルボン酸と低級アルコールとのジエステルである請求項1又は2記載の外用剤組成物。
- [4] 一価アルコール脂肪酸エステルが、セバシン酸ジイソプロピルである請求項1～3のいずれか1項記載の外用剤組成物。
- [5] アトルバスタチン又はその塩に一価アルコール脂肪酸エステルを添加することを特徴とするアトルバスタチン又はその塩の経皮吸収性の向上方法。
- [6] 一価アルコール脂肪酸エステルが、炭素数6～10の脂肪族ジカルボン酸と低級アルコールとのジエステルである請求項5記載の経皮吸収性の向上方法。
- [7] 一価アルコール脂肪酸エステルが、セバシン酸ジイソプロピルである請求項5又は6記載の経皮吸収の向上方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/40, 47/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K9/00-133, 70, 31/40, 47/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 62-289577 A (Warner-Lambert Co.), 16 December, 1987 (16.12.87), & US 4681893 A & EP 247633 A1	1-4
Y	WO 2004/026297 A1 (Kowa Co., Ltd.), 01 April, 2004 (01.04.04), (Family: none)	1-4
Y	JP 57-75918 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 12 May, 1982 (12.05.82), & US 4390520 A & DE 3111550 A & FR 2493144 A & GB 2086224 A	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 September, 2005 (07.09.05)Date of mailing of the international search report
27 September, 2005 (27.09.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011262

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/55332 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 November, 1999 (04.11.99), & EP 1074255 A1 & US 6673808 B1	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011262

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5 - 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 to 7 are relevant to methods for treatment of the human body or animal body by therapy under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/40, 47/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K9/00-133, 70, 31/40, 47/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/MEDLINE/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 62-289577 A (リーナーランバート・コンパニー) 1987.12.16 & US 4681893 A & EP 247633 A1	1~4
Y	WO 2004/026297 A1 (興和株式会社) 2004.04.01 (ファミリーなし)	1~4
Y	JP 57-75918 A (日東電気工業株式会社) 1982.05.12 & US 4390520 A & DE 3111550 A & FR 2493144 A & GB 2086224 A	1~4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.09.2005

国際調査報告の発送日

27.9.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/55332 A1 (藤沢薬品工業株式会社) 1999.11.04 & EP 1074255 A1 & US 6673808 B1	1 ~ 4

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5~7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 5~7 は、PCT規則39.1(iv)に規定の治療による人体又は動物の体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。